

インフルエンザ診療Next : トピックス

シリーズ◎今冬のインフルエンザで気掛かりなこと (5)

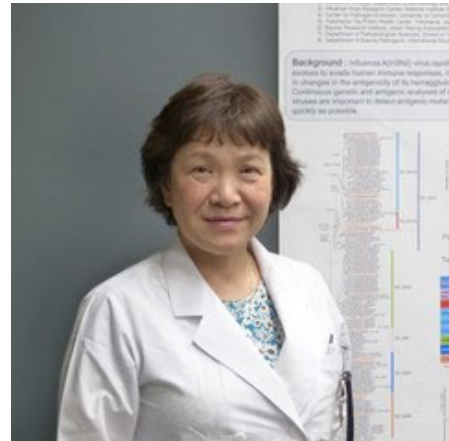
要注意！A/H1N1pdm09ウイルスに変化の兆し

2019/10/21

三和 護 = 編集委員

新型インフルエンザが発生した2009年から、今年で10年目となる。パンデミックを引き起こしたA/H1N1pdm2009ウイルスはこの間、少しずつだが着実に変化を遂げてきたようだ。流行の間隔が短くなり、検出されるウイルス株は多様性を増している。その先にあるのは、抗原性の大規模な変貌なのか――。

「インフルエンザA/H1N1pdm2009ウイルスは最近、ヘマグルチニン（HA）遺伝子が多様化している」。インフルエンザウイルスの特徴について、横浜衛生研究所の川上千春氏は真っ先に「ウイルスの多様性」を挙げた。HA遺伝子は、H1N1pdm09ウイルスの抗原性の中核をなす遺伝子だ。「かつて、アジアかぜと言われたパンデミックを引き起こしたA/H2N2ウイルスは、10年で姿を消した。H1N1pdm09ウイルスも発生から10年。このまま消えていくとの見方もあるが、遺伝子が多様化したウイルス株が出現するのは、抗原性が大きく変わる前兆とも考えられ、注視する必要がある」。



横浜衛生研究所の川上千春氏

川上氏らは感染症発生動向調査などを通じて、地域のインフルエンザ患者の検体を基に、毎シーズンの流行ウイルスの解析を実施。かつ、薬剤耐性株のスクリーニングにも取り組んでいる。

流行間隔が短縮、抗原性変化の加速が影響か

分離株の多様性を見る前にまず、川上氏に、流行動向から見えてくるH1N1pdm09ウイルスの変化について解説してもらった。

図1は、2009/10シーズン以降のH1N1pdm09ウイルスによる流行を見たものだ。特徴は2つ。1つ目は、2010/11シーズンの流行の後、当初は2シーズンあった

流行の間隔が、2013/14シーズン以降は1シーズンへと短縮している点だ。2017/18シーズンに続いて2018/19シーズンにも流行があり、ついに流行の間隔はなくなってしまった。2つ目は、流行の規模が徐々に小さくなる傾向にあることだ。

川上氏は、流行間隔の短縮は、H1N1pdm09ウイルスの抗原性の変化が加速しているからではないか、とみる。ただ、流行の規模が小さくなる傾向にあることから、「抗原性の変化は小規模にとどまっており、過去に感染したことのない低年齢層の集団を中心に流行が続いていると考えられる」との見方だ。H1N1pdm09ウイルスの抗原性の変化が大規模であれば、過去のウイルスに対して抗体を獲得していた人にも感染が広がり、このような流行パターンにはなっていないからだ。

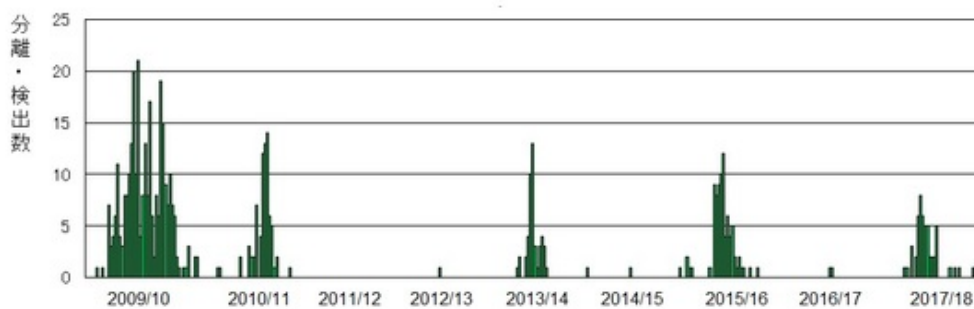


図1 2009年の新型インフルエンザ発生以降のA/H1N1pdm09ウイルスの流行状況（横浜衛生研究所）

多様化の中に抗原性変異が疑われる分離株も

では、実際の抗原性はどうなっているのか。2018/19シーズン（2018年9月1日から2019年5月31日まで）に採取した検体を用いて解析を行ったところ、「H1N1pdm09ウイルスは、ワクチン株と類似した抗原性状を示すウイルス株が多かった」（川上氏）と言う。ワクチン株と類似だったということは、H1N1pdm09ウイルスに起こっている抗原性の変化は小さく、ワクチンのカバー範囲内に収まっているとみてよさそうだ。

ただし、気掛かりな点も表れている。

図2は、H1N1pdm09ウイルスの抗原性の中核となるHA遺伝子の系統樹解析の結果だ。遺伝子のアミノ酸の置換（変異）に着目し、共通の置換を持つグループに分類していくことで、HA遺伝子の進化の過程を描くことができる。

川上氏は、2018/19シーズンに分離されたH1N1pdm09ウイルス117株を用いて、系統樹解析を行った。その結果、解析したウイルス株は全て「クレード6B.1」という大きなグループに含まれる「6B.1A」群に属することが分かった。さらに詳しく見ると、183番目のアミノ酸に変異を持つ複数の群（183P-2群、183P-4群、183P-5群、183P-7群）とT120A群に分かれた。それぞれの割合は183P-5群が76.1%（89株）と多く、183P-2群が13.7%（16株）、183P-7群が6.0%（7株）、183P-4群が2.6%（3株）と続いた。T120A群は1.7%（2株）だった。

これは何を意味しているのか。「同じクレードの枠内とはいえ、1シーズンの中で同時に、これほど多くのグループのウイルス株が検出されたことは、これまでなかった」と川上氏は指摘する。HA遺伝子の多様化が進んでいるのだ。

川上氏は、183番目のアミノ酸に変異を持つ複数のウイルス群の出現にも注目すべきという。「183番目のアミノ酸はインフルエンザウイルスのレセプターポケット（187番目のアミノ酸、宿主細胞との結合部分）の近傍にあるため、ここに変異があることで構造変化が起き、伝播性や抗原性にも何らかの影響が及ぶのではないかと考えられる」と説明する。実際、これらのウイルスの一部では、ヒト血清抗体との反応を検討したところ、反応性が低下する傾向が確認されている¹⁾。今シーズンの分離株を解析したところ、「まさに187番目のアミノ酸が変異しており、今後の動向に注視する必要がある」と言う。

なお、国立感染症研究所の同様の解析^{注)}でも、183P-2群内に、抗原性変異が疑われるN156Kアミノ酸変異を有する集団が形成されていることが明らかになっている。

（注）インフルエンザウイルス流行株抗原性解析と遺伝子系統樹（2019年10月1日）

「183番目のアミノ酸に変異を持つ複数のウイルス群で、ヒト血清抗体との反応性の低下が見られるのは、留意すべき点だ」。こう話す川上氏は、既に流行期入りした横浜市でも、全国と同様にH1N1pdm09ウイルスの検出が多くなっていることから、「抗原性が大きく変わるH1N1pdm09ウイルス」に警戒を強めている。

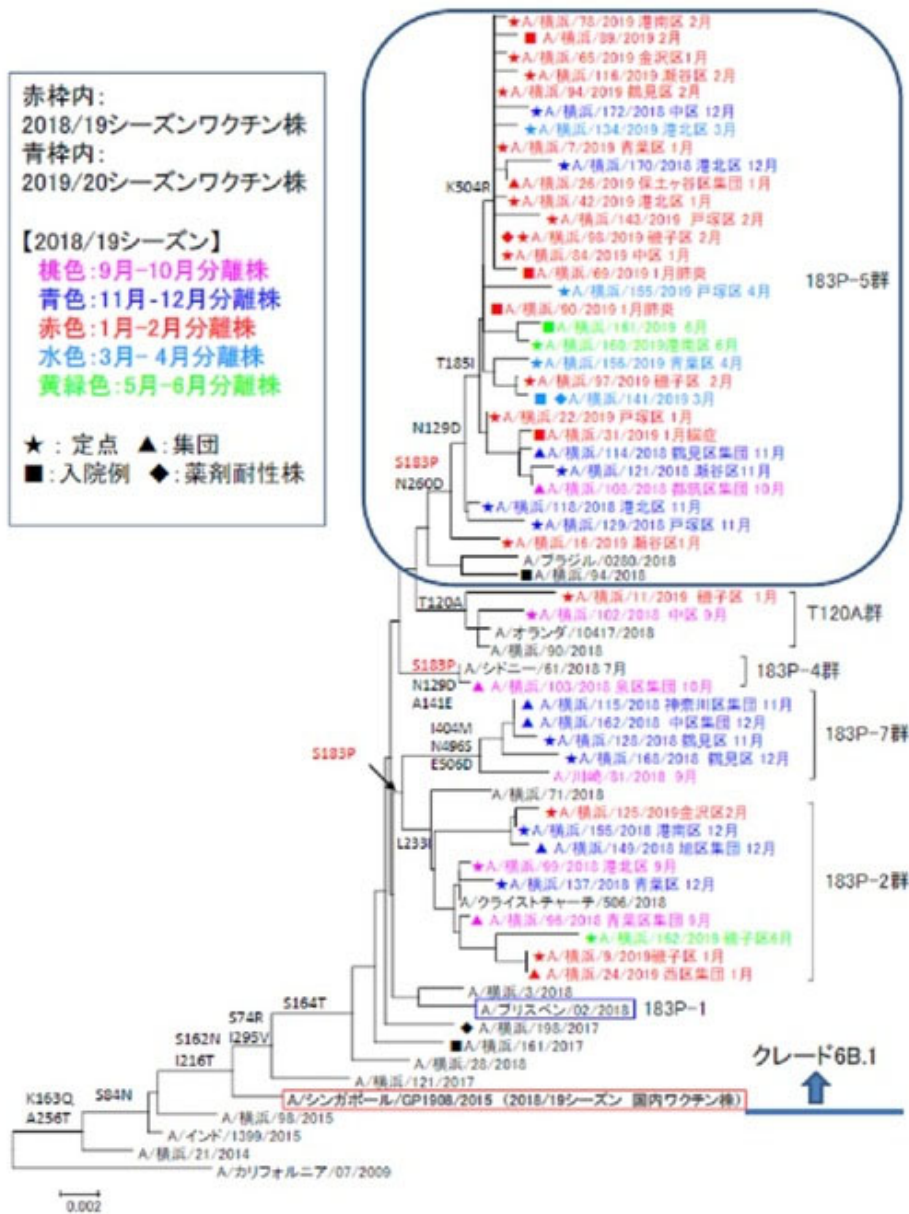


図2 H1N1pdm09ウイルスのヘマグルチニン (HA) 遺伝子の系統樹解析 (横浜衛生研究所)

■ 参考文献

1) Influenza Virus Characterisation, summary Europe, June 2019 - ECDC